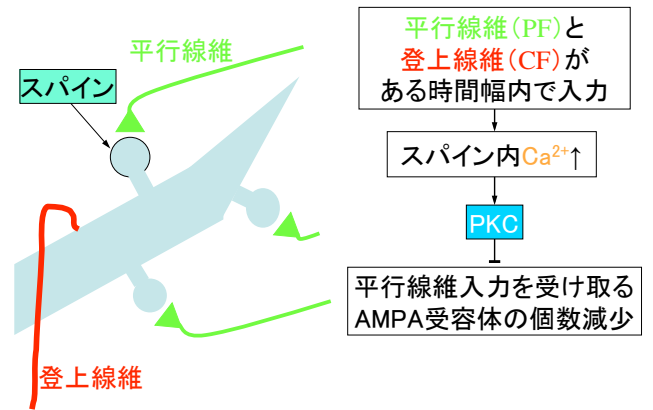


# 小脳シナプス可塑性の計算論とその検証

川人光男  
ATR脳情報研究所

## 小脳LTDのシグナル伝達



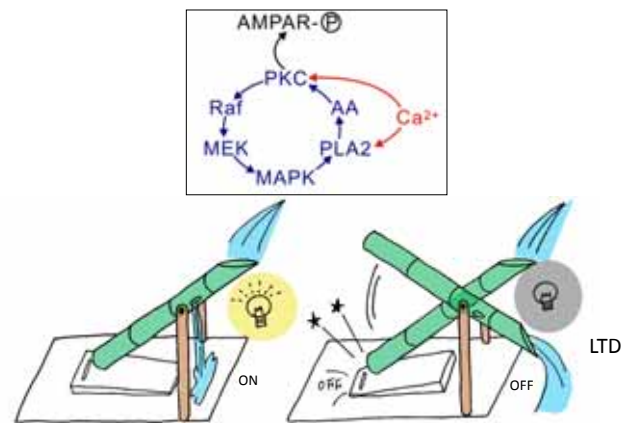
## Shishi Odoshi (Deer Scaring)



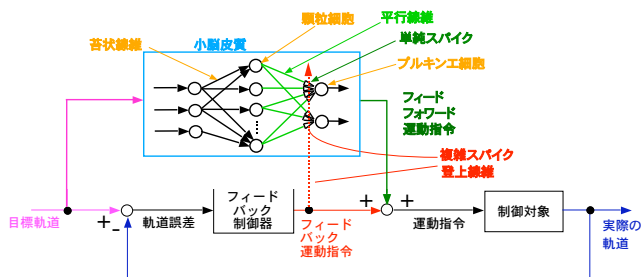
KILL BILL directed by Quentin Tarantino

© 2004 Universal Studios, All rights Reserved

## 0-or-1 LTD is like Shishi Odoshi



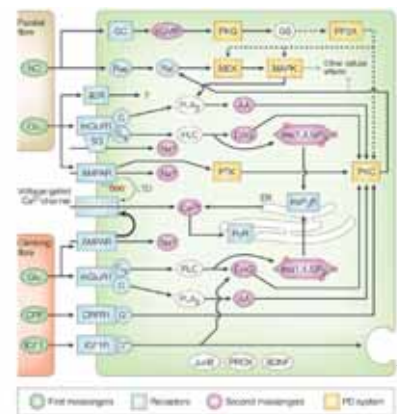
## 遅れた誤差信号による学習



登上線維 (CF) はフィードバック誤差信号を伝え、100ミリ秒前後の遅れがある

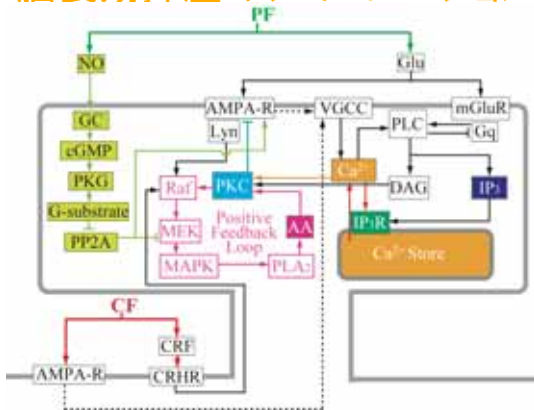
小脳LTDはPFと遅れたCFの組み合わせ入力によって誘導される

## 小脳LTDのシグナル伝達経路



Masao Ito,  
*Nat Rev Neurosci*  
3, 896-902 (2002)

## 小脳長期抑圧のシミュレーション

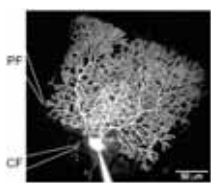


Doi T, Kuroda S, Michikawa T, Kawato M: IP3-dependent Ca<sup>2+</sup> threshold dynamics detect spike-timing in cerebellar Purkinje Cells. *Journal of Neuroscience*, 25, 950-961 (2005).

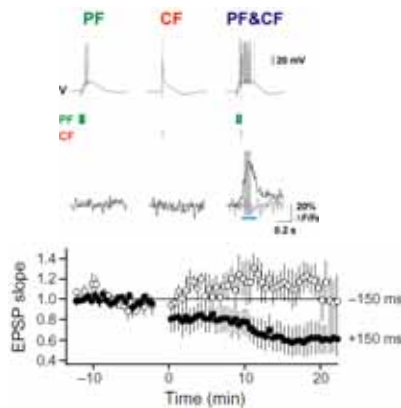
## 小脳LTD時間窓に関する混乱した実験結果を理論的に 統一的に理解する

- 小脳学習理論の多くはCFがPFに100-200ミリ秒遅れるLTD時間窓を要求
- いくつかの実験はこれを支持
- しかし、平行線維束の強い刺激、カルシウムやIP3の光分解だけでもLTDが生じる
- CFがPFに先行という実験もある
- するとLTDは小脳の教師あり学習の細胞メカニズムとは考えられないという批判

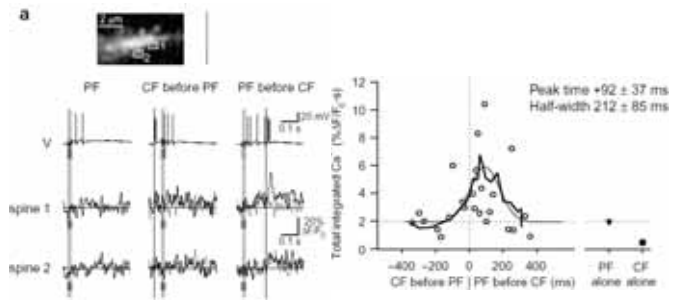
## Ca<sup>2+</sup> イメージング



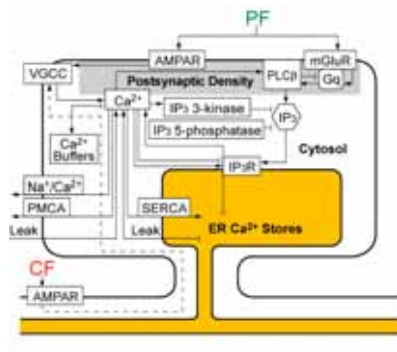
Wang et al., *Nat Neurosci* 3, 1266-1273 (2000)



## スパイン内でシナプス入力タイミングが(シグナル伝達系で)検出される



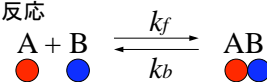
## Ca<sup>2+</sup>ダイナミクスモデルのブロック線図



PF入力 → Ca<sup>2+</sup>流入とIP<sub>3</sub>産生  
CF入力 → Ca<sup>2+</sup>流入

## 化学速度反応論

(1) 結合反応



$$\begin{aligned} \frac{d[AB]}{dt} &= +k_f[A][B] - k_b[AB] \\ \frac{d[A]}{dt} &= -k_f[A][B] + k_b[AB] \\ [A] + [AB] &= [A]_{\text{total}} = \text{const.} \end{aligned}$$

解離定数  $K_d = k_b/k_f$ : 平衡状態での生成物の割合  
時定数  $\tau = 1/(k_f + k_b)$ : 平衡状態にむかう速さ

## パラメータの詳細

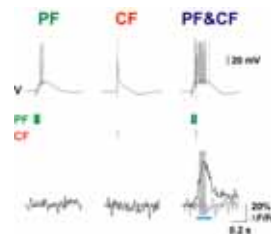
	Unknown/Total
時定数 $\tau$	31 / 34
解離定数 $K_d$	
Michaelis定数 $K_m$	3 / 29
酵素最大速度 $V_{max}$	3 / 12
分子初期濃度 [A]	3 / 21

53個の常微分方程式、パラメータは96個  
 モデルはほとんどのパラメータに対してロバスト  
 未知の重大なパラメータ4個 (mGluR-GqとIP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup>について  
 の時定数と酵素最大速度)は時間窓から決定

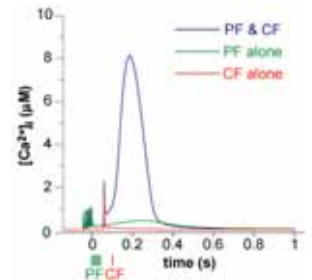
## PFとCFの組み合わせでCa<sup>2+</sup>上昇

Ca<sup>2+</sup> イメージング

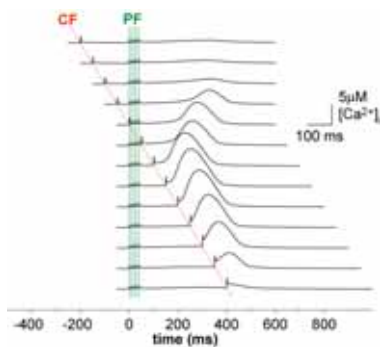
Wang et al., (2000) Nat Neurosci



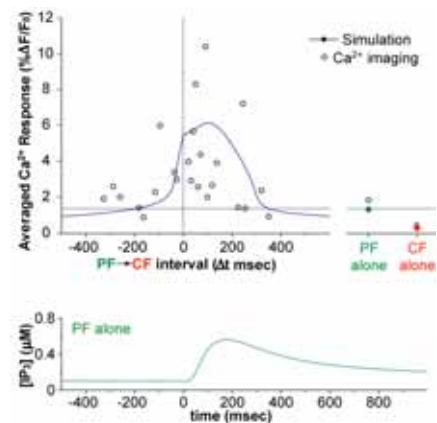
シミュレーション



## Ca<sup>2+</sup>上昇はPFとCFのタイミングに影響される



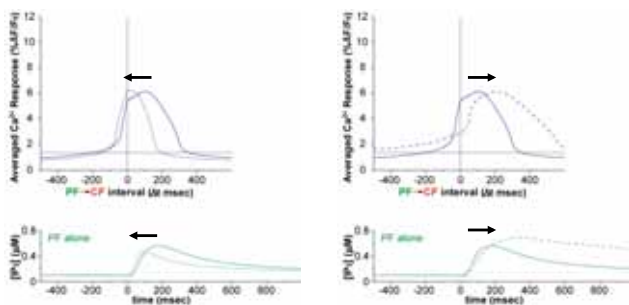
## Ca<sup>2+</sup>上昇の時間窓



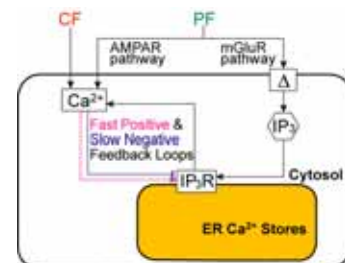
## IP<sub>3</sub>増加の時間経過が時間窓を制御する

Fast IP<sub>3</sub>

Slow IP<sub>3</sub>



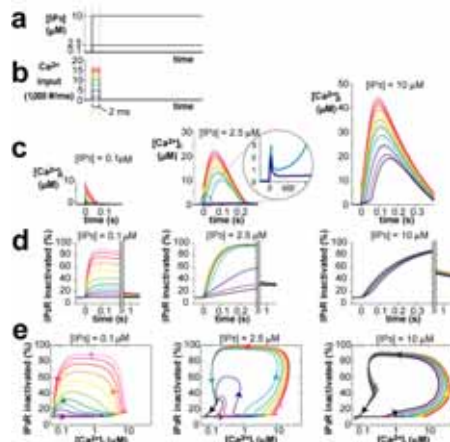
## タイミング検出の概念図



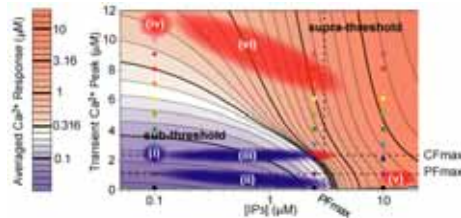
PFの代謝系経路に遅延があって、CF入力の遅れを検出できる

まず正のフィードバックループがCa<sup>2+</sup>シグナルを活性化して、それから負のフィードバックループがCa<sup>2+</sup>シグナルを抑える

## IP<sub>3</sub>依存でCa<sup>2+</sup>ダイナミクスが変わる

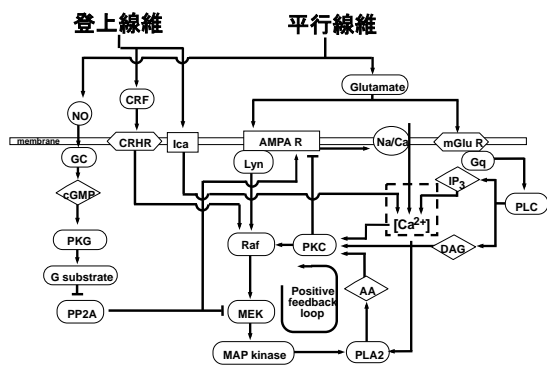


## Ca<sup>2+</sup>ダイナミクスとLTD実験の対応

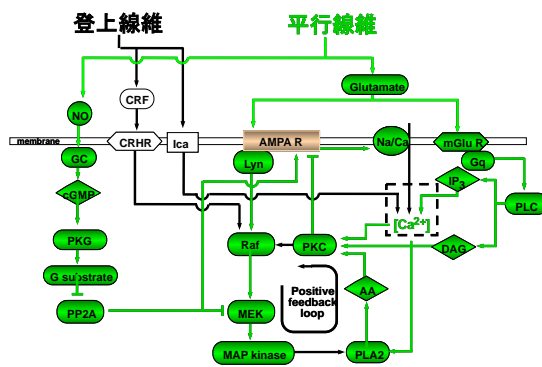


- (i) CF入力だけではLTDが起こらない
- (ii) PF入力だけではLTDが起こらない
- (iii) PFとCFの組み合わせでLTDが起こる
- (iv) Ca<sup>2+</sup>光分解でLTDが起こる
- (v) IP<sub>3</sub>光分解でLTDが起こる
- (vi) 入力が強ければPFだけでもLTDが起こる

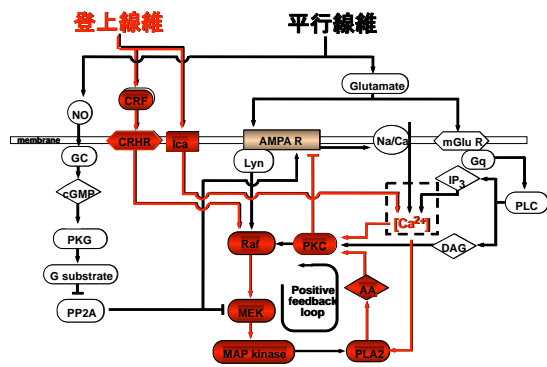
## 線維入力からLTDまで



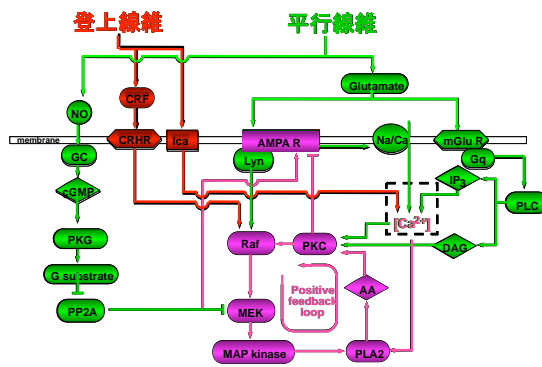
## 平行線維のみでは不十分



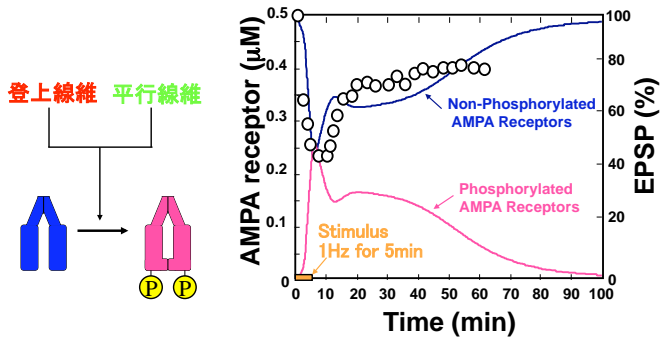
## 登上線維のみでは不十分



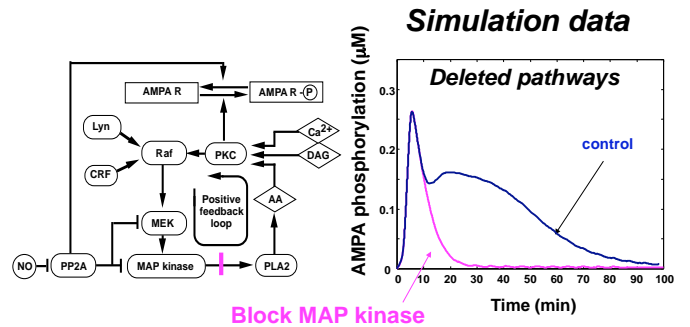
## 平行線維と登上線維の両方が必要



## 長期抑圧(LTD)の再現



## MAPKカスケードはLTDを保持する



## Update on experimental tests of Kuroda et al. positive feedback model

George Augustineと田中敬子さんら (Duke大学)との共同研究

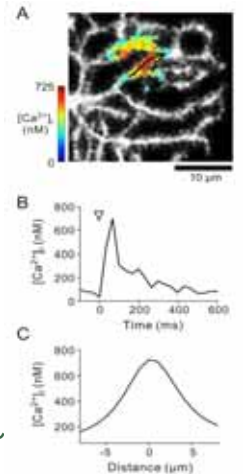
- $\text{Ca}^{2+}$  photo-uncaging control
- $\text{Ca}^{2+}$  Confocal microscope measurement



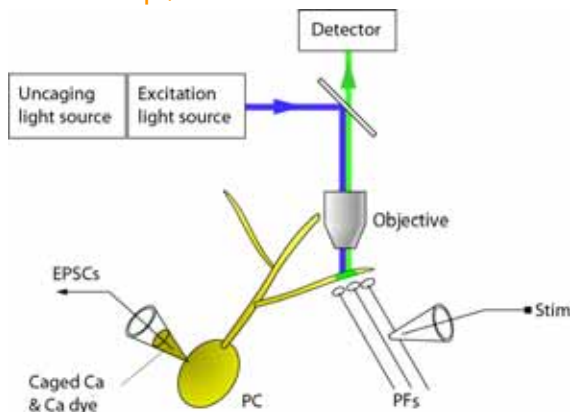
## $\text{Ca}^{2+}$ アンケーシング、 $\text{Ca}^{2+}$ 計測、LTD実験

*Neuron*, 54, 1-14, June 7, 2007

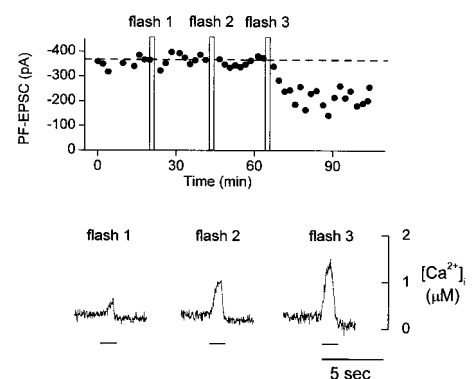
- 田中敬子、George Augustineらとの共同研究
- 1つのスパインではLTDは0, 1現象
- MAPKポジティブフィードバックループの双安定性、 $\text{Ca}^{2+}$ の漏れ積分



## Ca-uncaging, Ca-imaging, Whole Cell Clamp, and PF Stimulation

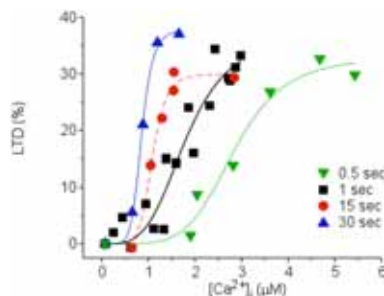


## $\text{Ca}^{2+}$ threshold for LTD induction





## Ca<sup>2+</sup> requirements for LTD



## Leaky Integrate and Depress Model

$$\tau \frac{dx}{dt} = -x + a[Ca^{2+}]_i(t) \quad (1)$$

$\tau$ [sec]: the time constant of the leaky integrator.

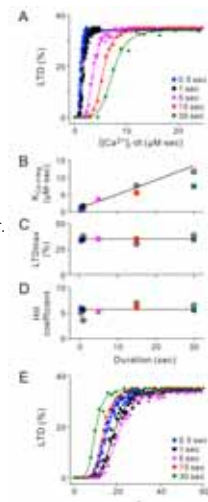
$a$ [%/μM]: the gain from  $[Ca^{2+}]_i$  to %.

$$[Ca^{2+}]_i(t) = kt \quad (2)$$

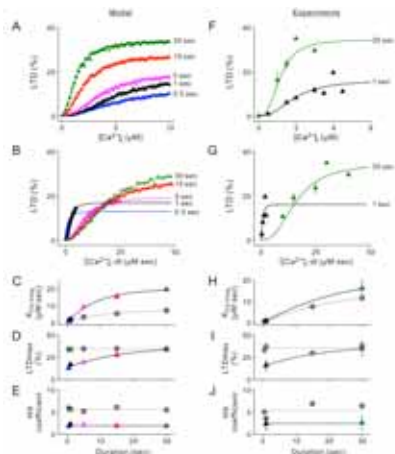
By substituting Eq. (2) to Eq. (1), we obtain:

$$\tau \frac{dx}{dt} = -x + akt \quad (3)$$

$$x(t) = ak\tau \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) + ak(t - \tau) \quad (4)$$

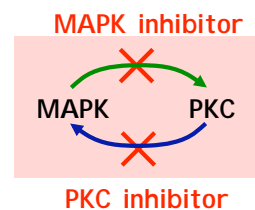


Experimental confirmation that dynamic Ca<sup>2+</sup> threshold depends on MAPK positive feedback loop



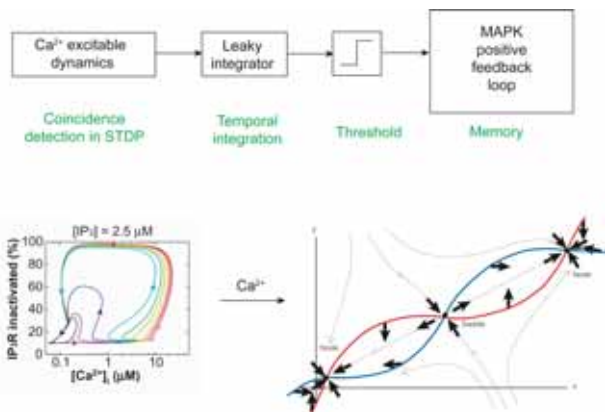
Tanaka et al., Figure 8

## Positive feedback loop between PKC and MAPK



Bhalla US and Iyengar R; *Science* (1999)  
 Kuroda S et al.; *Journal of Neuroscience* (2001)  
 Doi T et al.; *Journal of Neuroscience* (2005)  
 Tanaka K et al.; *Neuron* (2007)  
 Tanaka K and Augustine GJ; *Neuron* (2008)  
 Ogasawara H and Kawato M; *Science Signaling* (2009)

## Computational Schema of LTD

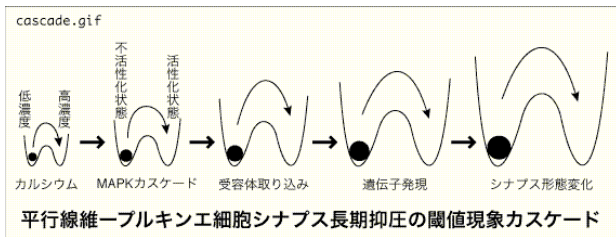


## 研究課題: 安定性可塑性ジレンマ

- スパイン内の反応はどれほど確率的なのか(S/N比は1くらいかもしれない)
- 確率性は可塑性にとっては望ましいが安定性は失われる
- 閾値のある非線形ダイナミクス(双安定システム、興奮性システム)を従属接続することによって解決できるか? 形態変化?
- メタ学習
- 多重メモリの管理

## 可塑性安定性ジレンマ

LTDは0か1で、しかも揺らいでいる  
どうやって安定性を保つか



## LTDシステムバイोजーモデル の展開

- メタ学習; LTDは教師あり学習かシナプス荷重の正規化か?
- NOが多重内部モデルの可塑性のオンオフ
- 少ない分子数による確率性
- 多段の閾値現象と確率性の組み合わせで長期記憶?